

#### ABSTRACT

The present invention relates to the use of the pharmaceutical combination of two active agents, which are fluconazole, totally compatible and the composition for human body administration. This combination is useful to eradicate mixed cervico-vulvo-vaginal infections, showing synergy to obtain a broad action profile in this type of infection therapeutics.

DIRECCION DE PATENTES  
SINDIRRECCION DE EXAMEN DE FONDO DE PATENTES  
DEPARTAMENTO DE EXAMEN DE FONDO AREA QUIMICA  
EXAMINADOR: TUB



HOJA DE DATOS  
No. DE PATENTE: 188752  
FECHA DE EXPEDICION: 24 DE ABRIL DE 1998  
No. DE EXPROPIENTE: 9502663

FECHA DE PRESENTACION: 16 Jun de 1995

HORA: 15:2

denominacion: USO DE UNA MEZCLA JTRA CONAZOL-SECNIDAZOL PARA  
TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL  
APARATO REPRODUCTOR FEMENINO

INVENTOR(ES): RAMON ALCANTARA BRESMUDIZ  
FRANCISCO ALFONSO CARVAJAL  
MORALES

NACIONALIDAD:

TITULAR(ES): JANSSEN FARMACEUTICA, S.A. DE C.V.

NACIONALIDAD:

DOMICILIO DEL TITULAR: Carretera No. 79, Tizapan San Angel  
01090, D.F., D.F., MX

INT. CL.: A61K31/155 A61K9/28 A61K9/50

"USO DE UNA MEZCLA ITRACONAZOL-SECNIDAZOL PARA EL TRATAMIENTO  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO"

CAMPO DE LA INVENCIÓN

5

La presente invención está relacionada con el  
tratamiento de enfermedades infecciosas y, más particularmente,  
está relacionada con el uso de una mezcla itraconazol-  
secnidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas en  
10 el aparato reproductor femenino.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15

La incidencia de enfermedades infecciosas en el  
aparato reproductor femenino, que atacan vulva, vagina y cuello  
uterino, como lo son la vaginitis y la vaginosis, ha visto  
incrementada su frecuencia en la práctica clínica hospitalaria  
hoy en día, por lo que se ha considerado de suma importancia el  
mejorar el tratamiento tradicional de este tipo de  
20 enfermedades.

20

Entre las causas principales que ocasionan el  
desarrollo de este tipo de infecciones, se encuentran entre  
otras la higiene y los hábitos personales.

25

El cuadro clínico de la vaginitis y la vaginosis se  
caracteriza por lo general en leucorrea, prurito y ardor, lo  
que ocasiona en la persona infectada, además de un gran

malestar físico, un gran problema emocional

Las vaginitis incluyen infecciones en la vagina que cursan con inflamación, entre las cuales se incluyen infecciones por hongos, bacterias, parásitos y virus, como la candidiasis, triconomoniasis, gonorrea e infecciones virales.

Las vaginosis son aquellas infecciones vaginales que cursan sin inflamación, como lo son las ocasionadas por bacterias anaerobias, *Mobiluncus*, *Gardnerella* y *Chlamidia*.

Hasta ahora, el tratamiento tradicional de este tipo de enfermedades infecciosas, implica el uso del medicamento conocido genéricamente como metronidazol.

En el arte previo existen diversas publicaciones que hacen referencia al tratamiento de la vaginitis y la vaginosis con metronidazol. Entre estas publicaciones tenemos el artículo publicado en la revista "J-Nurse-Midwifery" de Julio-Agosto de 1994, titulado "El uso del metronidazol por vía oral durante el embarazo. Riesgos, beneficios y guía práctica", cuyos autores son Murphy P.A. et al, en donde se menciona que el uso del metronidazol es el medio recomendado para el tratamiento de la trichomoniasis y las vaginosis bacterianas en las mujeres no embarazadas, por lo que en este artículo se hacen algunas consideraciones que se deben tener y riesgos que se deben correr para el suministro de este medicamento a mujeres embarazadas.

En el artículo publicado en la revista "Obstet.-Gynecol.-Clin.-North.-Am." de Septiembre de 1992, titulado

"Metronidazol", cuyos autores son Hager W.D. et al, se menciona que el metronidazol ha probado ser un antibiótico útil y barato para el tratamiento de la T. vaginalis y las vaginosis bacterianas, por lo que existen pocas alternativas para estas  
5 dos indicaciones específicas, razón por la cual los autores consideran que el metronidazol continuará jugando un rol terapéutico primario.

El tratamiento con metronidazol, consiste en el suministro de unas dosis de dicho medicamento durante por lo  
10 menos 7 días; sin embargo, el efecto terapéutico del metronidazol es muy lento, ocasionando con ello que el efecto curativo y la mejora en los pacientes no se refleje de una manera rápida.

Por consecuencia de lo anterior, se ha buscado  
15 suprimir los inconvenientes anteriormente citados, por lo que actualmente se ha encontrado de una manera inesperada, que el uso de una mezcla de itraconazol-secnidazol aumenta y mejora el proceso de curación de las enfermedades infecciosas del aparato reproductor femenino, como lo son la vaginitis y la vaginosis.

#### OBJETOS DE LA INVENCIÓN

Teniendo en cuenta los defectos de los medicamentos empleados en la técnica anterior, es un objeto de la presente invención, usar una mezcla de itraconazol-secnidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, como lo son la vaginitis y la vaginosis, la cual permita curar este tipo de infecciones de una manera rápida y eficiente.

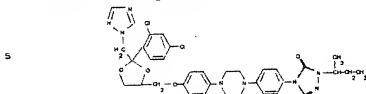
Es otro objeto más de la presente invención, el usar una mezcla itraconazol-secnidazol para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, la cual permita mejorar el tratamiento tradicional de este tipo de enfermedades.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se relaciona con el uso de una mezcla de itraconazol-secnidazol, para el tratamiento de enfermedades infecciosas del aparato reproductor femenino, particularmente vaginitis y vaginosis.

El tratamiento para este tipo de enfermedades, consiste básicamente en la administración vía oral de una serie de dosis de una mezcla de compuestos que comprende como ingredientes activos al itraconazol y al secnidazol.

El compuesto conocido genéricamente como itraconazol tiene la fórmula general:



cuyo nombre químico es (1) -cis-4-(4-(4-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il)-metoxil)-fenil)-1-piperazinil)-fenil)-2,4-dihidro-2-(metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona.

10

El itraconazol usado en la presente invención, contiene no menos del 98.5% y no más del 101.5% de  $C_{34}H_{42}Cl_2N_8O_4$ , calculado en base seca, y su escala de punto de fusión se ubica entre 165°C y 169°C, presentando una apariencia de polvo blanco o amarillo claro.

15

El itraconazol es una molécula altamente lipofílica, lo que para lograr su absorción y máxima biodisponibilidad, sido necesario desarrollar una forma farmacéutica del tipo de microesferas, la cual se describe en la Solicitud de Patente Mexicana No. 9305438.

20

Estudios "in vitro", han demostrado que el itraconazol inhibe la síntesis de ergosterol en la célula fúngica, por lo que esta acción da como resultado el efecto antimicótico.

25

Estos estudios también han demostrado que el itraconazol tiene el mayor espectro de actividad antimicótica "in vitro", debido a que es altamente efectivo contra todas las especies de candida que pueden ocasionar micosis vaginales.

Por otra parte, el compuesto conocido genéricamente como secnidazol tiene la fórmula general:



cuyo nombre químico es 1-(2-hidroxipropil)-2-metil-5-nitroimidazol.

El secnidazol es un análogo del metronidazol, y presenta una fórmula general condensada de  $C_7H_{11}N_2O_3$ .

El punto de fusión del secnidazol es de aproximadamente  $76^{\circ}\text{C}$ , con un peso molecular de 165.16 y un contenido en porcentaje de C - 45.40%; H - 5.99%; N - 22.69%; y O - 25.92%.

El secnidazol es un derivado de los compuestos denominados como 5-nitroimidazoles y, al igual que estos últimos, se ha observado en experimentos "in vitro" que produce degradación del DNA e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos, siendo igualmente efectivo contra las células que estén en fase de división o que no lo estén.

El secnidazol es altamente eficaz contra las tricomonas y las bacterias anaerobias, por lo que la



destrucción de las bacterias anaerobias en el tejido vaginal, da como resultado la proliferación del bacilo de Doderlein, microorganismo inocuo que excreta grandes cantidades de oxígeno que destruyen a la Gardnerella.

- 5 Los compuestos itraconazol y secnidazol que se emplean para la fabricación de un medicamento usado para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, a saber, vaginitis y vaginosis, se aplican preferiblemente en la forma de mezclas apropiadas, en particular mezclas usualmente empleadas para administrar oralmente los medicamentos.

Las mezclas de la presente invención pueden adoptar una amplia variedad de formas, preferiblemente adoptando la forma de cápsulas.

- 15 Las cápsulas usadas para el tratamiento de la vaginitis y/o vaginosis de la presente invención, comprenden los ingredientes activos itraconazol y secnidazol, y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable. El itraconazol empleado se encuentra en forma de microesferas y el secnidazol se encuentra en forma de polvo.

- 20 Los medicamentos de la presente invención, por su espectro de actividad, permiten tratar tanto la vaginitis causada por Candida sp. y Trichomonas vaginalis, como la vaginosis causada por Gardnerella y bacterias anaerobias. Su espectro de actividad abarca el 65% de los microorganismos detectados con mayor frecuencia en mujeres con leucorrea.

otro aspecto, la presente invención está relacionada con composiciones que comprenden itraconazol, un estereoisómero o una mezcla estereoisómera del mismo, y secnidazol, un estereoisómero o una mezcla estereoisómera del mismo, en cantidades que producen un efecto sinérgico recíproco; y por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

composiciones de la presente invención, se emplean preferiblemente para el tratamiento de la vaginitis y la vaginosis, y contienen como ingredientes activos al itraconazol y al secnidazol.

En una modalidad preferida de la presente invención, la composición comprende aproximadamente de 4% a 12% de itraconazol; aproximadamente de 34% a 42% de secnidazol; y el resto de por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad particularmente preferida de la composición usada en la presente invención; dicha composición comprende aproximadamente 8% de itraconazol; aproximadamente 36% de secnidazol; y 54% de una mezcla de portadores farmacéuticamente aceptables.

Entre los portadores farmacéuticamente aceptables empleados se cuenta con talcos sanitizados, lactosa monohidratada USP, fécula de maíz, alcohol USP, P V P Pladone™ K 90, y agua purificada.

Las cápsulas para el tratamiento de la vaginitis y vaginosis, pueden prepararse siguiendo los métodos generalmente

4

empleadas en las técnicas para la preparación de formulaciones farmacéuticas, a saber, mezclado, granulado, secado y tamizado de los diferentes componentes, para finalmente llenar las cápsulas con las mezclas obtenidas.

5 Los siguientes ejemplos están destinados para ilustrar el alcance de la presente invención en todos sus aspectos y no la limitan.

#### EJEMPLO DE COMPOSICION

10 Se prepara una formulación farmacéutica en forma de cápsulas que contiene:

|  |            |
|--|------------|
| Secundariol                                      | 188.88 mg. |
| Pellets de Itraconazol (33.33 mg de itraconazol) | 158.75 mg. |
| Talco Nanitizado                                 | 2.75 mg.   |
| 15 P y P Plasdone® K 60                          | 2.60 mg.   |
| Lactosa Monohidratada USP                        | 89.90 mg.  |
| Agua purificada                                  | 11.90 mg.  |
| Nicamol USP                                      | 29.77 mg.  |

20 La elaboración de las cápsulas incluye las etapas de mezclado, granulado, secado, tamizado y relleno.

#### EJEMPLO DE CARACTERIZACION

##### EJEMPLO 1

25 Se realizó un estudio abierto prospectivo en 50 pacientes no embarazadas, entre 18 y 50 años de edad, que

10

presentaron cuadro clínico de vaginitis y vaginosis, caracterizado por leucorrea, prurito y ardor.

Los cultivos de las especímenes reportaron 47.44% Candida albicans; 35.9% Trichomonas vaginalis; 16.4% Mobiluncus pari y 1.6% mixto (Gardnerella sp y Mobiluncus sp).

Se les administró tratamiento consistente en itraconazol 100 mg. y secnidazol 125.65 mg. por capsula, tomando dos capsulas cada 12 horas por tres días.

Al finalizar el estudio, no se encontraron gérmenes patógenos en el frotis vaginal ni en los diferentes cultivos, por lo que se considera una curación microbiológica del 100%.

Los síntomas iniciales de la leucorrea, el prurito y el ardor, disminuyeron desde la primera semana de tratamiento. Para la segunda semana de tratamiento todos los síntomas habían desaparecido, considerándose curación clínica del 100%.

No se observaron efectos secundarios por la administración de este esquema de tratamiento en las pacientes o en sus compañeros sexuales.

La evolución de los síntomas, comparando el primer día de tratamiento contra el décimo cuarto día del mismo, tuvo un valor de p<0.0001 en la prueba generalizada de Wilcoxon.

#### Ejemplo 2

Se realizó un estudio en 27 pacientes del sexo femenino con cuadro clínico de vaginitis y vaginosis, y con una

dos cápsulas cada 12 horas por tres días. El tratamiento se prescribió tanto para la mujer como para su pareja sexual, siendo una dosis total de 400 mg de itraconazol y 2000 mg de secnidazol.

5 Se efectuó un segundo cultivo de gérmenes aislados en las 27 pacientes posterior al tratamiento, encontrándose lo siguiente:

E. coli

10

Staphylococcus aureus

Mobiluncus

Enterococcus sp

Klebsiella sp

Enterobacter

15

Negativo

Al finalizar el estudio, en 52 pacientes tratados (27 mujeres y 25 hombres; 2 mujeres no tenían pareja), solo se reportaron 2 casos de efectos secundarios en las mujeres, una con distensión abdominal y otra con dolor epigástrico (3.6% de la muestra); sin embargo, en ninguno de estos dos casos se suspendió el tratamiento.

Los síntomas iniciales de leucorrea, prurito, ardor, disuria y dispareunia, disminuyeron notablemente después del tratamiento.

25

Al concluir el tratamiento, se tuvo una efectividad clínica de bueno y excelente del 77.77% y una evolución global

media de 36 años de edad.

De las 27 pacientes, 2 no presentan vida sexual activa, y en las 25 restantes se encuentra una media de 14 de vida sexual activa.

5 La sintomatología estudiada comprende leucorrea, prurito, ardor, disuria y dispareunia.

La utilización de métodos anticonceptivos en las 25 pacientes, está de acuerdo a la siguiente relación:

|    |                |     |
|----|----------------|-----|
| 10 | Abstinencia    | 36% |
|    | Salpingoclasia | 32% |
|    | D.I.U.         | 28% |
|    | Iny. Hormonal  | 4%  |

15 Se efectuó un primer cultivo de gérmenes aislados en las 27 pacientes previo al tratamiento, encontrándose siguientes:

|    |                            |     |
|----|----------------------------|-----|
|    | <u>Gardnerella</u>         | 20% |
|    | <u>E. coli</u>             | 15% |
| 20 | <u>Estafilococo aureus</u> | 11% |
|    | <u>Candida albicans</u>    | 7%  |
|    | <u>Mobiluncus</u>          | 7%  |
|    | <u>Clamidia Tr</u>         | 7%  |
|    | Negativo                   | 33% |

25 Se les administró tratamiento consistente en 33.3 mg de itraconazol y 166.66 mg de secnidazol por cápsula, tomando

del tratamiento del 77.77%.

De conformidad con la anterior descripción, se podrá observar que tanto la brevedad del tratamiento usando cápsulas de una combinación de los medicamentos itraconazol-secnidazol, como la rápida disminución de los síntomas de las vaginitis y las vaginosis, son factores de gran importancia para que las pacientes mantengan un seguimiento adecuado del tratamiento de estas enfermedades.

Otra parte, la eficacia observada en el uso de la combinación de medicamentos itraconazol-secnidazol contra hongos, protozoarios y bacterias, ha demostrado ser de gran utilidad para tratar a núcleos de población que, por carencias técnicas o socioeconómicas, sólo cuenta con el diagnóstico clínico para establecer el tratamiento médico. El espectro antiinfeccioso que cubre esta concomitancia de fármacos, puede asegurar una alta posibilidad de éxito terapéutico con una pronta disminución de los síntomas y sin efectos secundarios.

Cuando se han ilustrado y descrito ciertas modalidades de la invención, debe hacerse hincapié en que son posibles numerosas modificaciones a las mismas. La presente invención, por lo tanto, no deberá considerarse como restringida, excepto por lo que exija la técnica anterior y por el espíritu de las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCIONREIVINDICACIONES

- 5           1.- El uso de una mezcla de compuestos que comprende itraconazol y secnidazol para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino.
- 10           2.- El uso de una mezcla de compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque la mezcla de compuestos incluye por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.
- 15           3.- El uso de una mezcla de compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el uso comprende básicamente la administración vía oral
- 20           de la mezcla de compuestos que comprende como ingredientes activos al itraconazol y al secnidazol.
- 25           4.- El uso de una mezcla de compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el itraconazol se usa en la mezcla en forma de



microesferas; y el secnidazol se usa en forma de polvo

El uso de una mezcla de compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque la mezcla de compuestos se usa preferiblemente en la forma de una cápsula

El uso de una mezcla de compuestos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque las enfermedades infecciosas tratadas con la mezcla itraconazol-secnidazol son preferiblemente vaginitis y vaginosis.

7.- Una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, caracterizada porque comprende como ingredientes activos itraconazol, un estereoisómero o una mezcla estereoisómera del mismo, y secnidazol, un estereoisómero o una mezcla estereoisómera del mismo, en cantidades que producen un efecto sinérgico recíproco; y, por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable.

8.- Una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 7, caracterizada además porque la composición comprende aproximadamente de 4% a 12% de

itraconazol; y, aproximadamente de 34% a 42% de secnidazol.

9.- Una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 8, caracterizada además porque la composición comprende aproximadamente 8% de itraconazol, 38% de secnidazol y 54% de una mezcla de portadores farmacéuticamente aceptables.

10.- Una composición para el tratamiento de enfermedades infecciosas en el aparato reproductor femenino, de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada además porque la mezcla de portadores farmacéuticamente aceptables comprende preferiblemente talcos sanitizados; lactosa monohidratada USP; fécula de maíz; alcohol USP; P V P Pladone® K 90; y agua purificada.

07-07-02 a 02:19

-00280488 EEN

BAC. 84

17

"USO DE UNA MEZCLA FARMACOLÓGICA-SEGURIDAD PARA EL TRATAMIENTO  
DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN EL APARATO REPRODUCTOR FEMENINO"

R E S U M E N

Se describe el uso de una mezcla de compuestos que  
comprende itraconazol y secnidazol para la fabricación de un  
medicamento para el tratamiento de enfermedades infecciosas en  
el aparato reproductor femenino, como lo son la vaginitis y la  
vaginosis. Las composiciones para el tratamiento de dichas  
enfermedades contienen como ingredientes activos itraconazol y  
secnidazol, y por lo menos un portador farmacológicamente  
aceptable.

07/07/02 15:18

# TX/RX3715

P.004

10